

(19)



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets



(11)

EP 1 001 951 B1

(12)

EUROPÄISCHE PATENTSCHRIFT

(45) Veröffentlichungstag und Bekanntmachung des Hinweises auf die Patenterteilung:
25.09.2002 Patentblatt 2002/39

(21) Anmeldenummer: 98936430.2

(22) Anmeldetag: 16.07.1998

(51) Int Cl.7: C07D 277/30, C07D 319/06,
C07D 417/06, C07D 277/24,
C07D 493/04
// (C07D493/04, 313:00),
C07D303:00

(86) Internationale Anmeldenummer:
PCT/EP98/04462

(87) Internationale Veröffentlichungsnummer:
WO 99/003848 (28.01.1999 Gazette 1999/04)

(54) THIAZOLDERIVATE, VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG UND VERWENDUNG

THIAZOLE DERIVATIVES, METHOD FOR THEIR PRODUCTION AND USE

DERIVES DE THIAZOLE, LEUR PROCEDE DE PRODUCTION ET LEUR UTILISATION

(84) Benannte Vertragsstaaten:
AT BE CH DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LU MC
NL PT SE
Benannte Erstreckungsstaaten:
AL LT LV MK RO SI

(30) Priorität: 16.07.1997 DE 19731316

(43) Veröffentlichungstag der Anmeldung:
24.05.2000 Patentblatt 2000/21

(73) Patentinhaber: SCHERING
AKTIENGESELLSCHAFT
13353 Berlin (DE)

(72) Erfinder:
• MULZER, Johann
A-1090 Wien (AT)

• MANTOULIDIS, Andreas
A-1190 Wien (AT)

(56) Entgegenhaltungen:
DE-A- 19 542 986

• DONGFANG MENG ET AL: "Studies toward a synthesis of epothilone A: Use of hydropyran templates for the management of acyclic stereochemical relationships" JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY., Bd. 61, Nr. 23, 1996, Seiten 7998-7999, XP002035361 EASTON US in der Anmeldung erwähnt
• JOHANN MULZER ET AL: "Synthesis of the C(11)-C(20) segment of the cytotoxic macrolide epothilone B" TETRAHEDRON LETTERS., Bd. 38, Nr. 44, 3. November 1997, Seiten 7725-7728, XP002083207 OXFORD GB

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist. (Art. 99(1) Europäisches Patentübereinkommen).

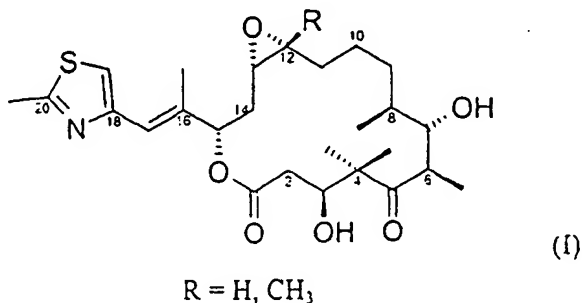
EP 1 001 951 B1

BEST AVAILABLE COPY

Beschreibung

[0001] Die Erfindung betrifft den in den Patentansprüchen gekennzeichneten Gegenstand, daß heißt Thiazolderivate, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung zur Herstellung von Epothilon A, Epothilon B oder deren Derivaten.

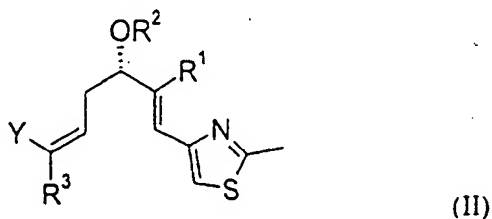
[0002] Es ist bekannt, daß die Naturstoffe Epothilon A (R = H) und Epothilon B (R = Methyl) (Verbindung I, DE 195 42 986 AI, DE 41 38 042 C2)



fungizid und cytotoxisch wirken. Nach Hinweisen für eine in vitro Aktivität gegen Brust- und Darmtumorzelllinien erscheint diese Verbindungsklasse in besonderem Maße interessant für die Entwicklung eines Arzneimittels. Verschiedene Arbeitsgruppen beschäftigen sich daher mit der Synthese dieser makrocyclischen Verbindungen. Die Arbeitsgruppen gehen von unterschiedlichen Bruchstücken des Makrocyclus aus, um die gewünschten Naturstoffe zu synthetisieren. Danishefsky et al plant die Synthese aus drei Bruchstücken C(1)-C(2) + C(3)-C(9) + C(10)-C(20). Bei dem C(10)-C(20)-Bruchstück handelt es sich um ein Thiazolderivat, das in einer 15-stufigen Synthese nicht diastereomerenrein erhalten werden konnte (JOC, 1996, 61, 7998-7999). Diastereomerenreinheit ist jedoch oft entscheidend für die Wirkung und Voraussetzung für die Herstellung eines Arzneimittels.

[0003] Es bestand daher die Aufgabe, geeignete Bruchstücke diastereomerenrein bereitzustellen, aus denen sich die makrocyclischen Verbindungen und deren Derivate synthetisieren lassen.

[0004] Es wurde nun gefunden, daß die Thiazolderivate der Formel II



worin

R¹ C₁-C₄-Alkyl,
 R² eine beliebige chelatisierungsfähige Schutzgruppe,
 R³ Wasserstoff oder C₁-C₄-Alkyl
 Y CO₂R⁴, CHO, CH=CH₂ oder CH₂R⁵,
 wobei

R⁴ für C₁-C₄-Alkyl oder eine gegebenenfalls substituierte Benzylgruppe,
 R⁵ für Halogen, Hydroxy, p-Toluolsulfonat oder -OSO₂B und
 B für C₁-C₄-Alkyl oder C₁-C₄-Perfluoralkyl steht,

bedeutet,
 sich diastereomerenrein herstellen lassen und geeignet sind für die Herstellung von Epothilon A und Epothilon B und deren Derivaten.

[0005] Unter C₁-C₄-Alkyl für R¹, R³, R⁴, und B sind Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl und Tertiärbutyl zu verstehen.

[0006] Unter einer beliebigen chelatisierungsfähigen Schutzgruppe R² sind zum Beispiel Benzylreste wie z.B. Benzyl, p-Methoxybenzyl (PMB), Silylreste wie z.B. Trimethylsilyl, 2-(Trimethylsilyl)ethoxymethyl (SEM), Tetrahydropyranyl, Methoxymethyl, Benzyloxymethoxymethyl, Benzoyl, Acetyl zu verstehen.

[0007] Die substituierte Benzylgruppe R⁴ kann z.B. p-Methoxybenzyl, 2,4-Dimethoxybenzyl oder ein durch andere elektronenschiebende Substituenten substituierter Benzylrest sein.

[0008] Mit Halogen sind Fluor, Chlor, Brom und Iod gemeint, wobei Brom und Iod bevorzugt sind.

[0009] Unter C₁-C₄-Perfluoralkyl sind geradkettige oder verzweigte vollständig fluorierte Alkylreste wie zum Beispiel CF₃, C₂F₅, C₃F₇, C₄F₉ zu verstehen.

[0010] Die Verbindungen II können nach dem in Schema I gezeigten Verfahren hergestellt werden, in dem die Synthese beispielhaft für Verbindung IIa mit R² = p-Methoxybenzyl, R³ = Methyl und Y = CO₂Et dargestellt ist.

Ausgehend von der natürlich vorkommenden (S)-Äpfelsäure (III) wird die α-Hydroxysäurefunktion mit Trifluoressigsäureanhydrid/Methanol (a) in den Mono-methylester überführt. Die noch verbliebene Säurefunktion wird dann mit

Diboran in Tetrahydrofuran (b) zum Alkohol reduziert. Der so erhaltene (S)-(-)-Methyl-2,4-Dihydroxyester wird mit p-Methoxybenzyl dimethylacetal mit Camphersulfonsäure in Toluol unter Rückfluß (c) in das cyclische Acetal (IV) über-

führt. Aus dem Methylester wird durch Reaktion mit einem Äquivalent Methylolithium in 2 Stunden bei -100°C (d) das Methylketon (V) erhalten. Umsetzung mit einer C₂-, C₃- oder C₄-metallorganischen Verbindung z.B. einer Grignard-

verbindung unter üblichen Reaktionsbedingungen führt zu den übrigen Resten R¹. Bei der Wittigreaktion (e) wird das 2-Methyl-4-thiazolymethyltriphenylphosphoniumbromid, das in zwei Stufen aus 1,3-Dichlorpropanon zugänglich ist,

zuerst mit Natriumhexamethyldisilazid bei -78°C in Tetrahydrofuran zusammengegeben bevor das Keton dazugegeben wird. Die Reaktion führt nach 1 Stunde und Erwärmen auf -40°C zu einem E/Z-Gemisch (E/Z = 3,6 : 1). Das E-Isomer

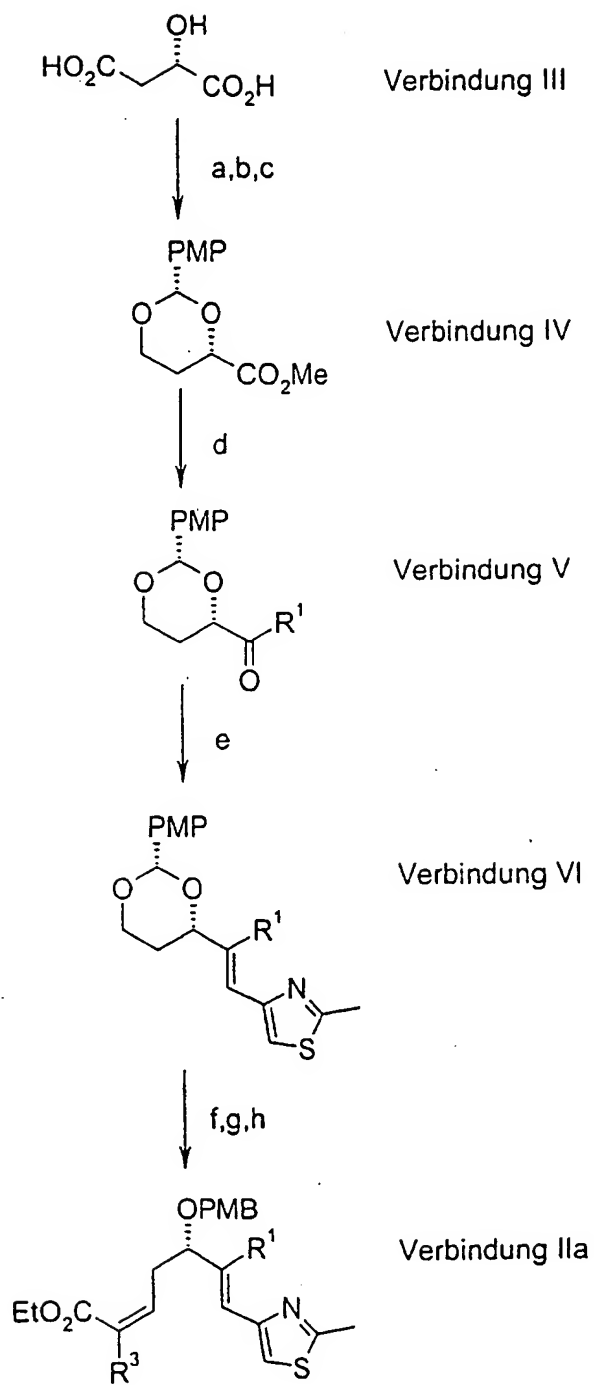
(VI) ist durch einfache Flashchromatographie abzutrennen. Regioselektive Freisetzung der terminalen Hydroxygruppe durch reduktive Öffnung des Acetals mit 4 Äquivalenten Diisobutylaluminiumhydrid in Methylenchlorid in 4 Stunden

bei -20°C (f) ergibt ein gut trennbares Gemisch (5,6 : 1 für das gewünschte Regioisomer) der Alkohole. Nach Trennung wird der Alkohol durch Swern-Oxidation in einer Stunde unter Aufwärmen von -78°C nach 0°C (g) in den entsprechenden Aldehyd überführt, der sofort zur Wadsworth-Homer-Emmons-Kondensation unter Still's Bedingungen (h) mit

Ethyl-2-Diethoxyphosphinylpropionat oder dem entsprechend dem gewünschten Rest R³ geeigneten Horner-Reagenz unter Zugabe von Kaliumhexamethyldisilazid, 18-Krone-6 bei -78°C für eine Stunde in Tetrahydrofuran umgesetzt wird.

Es wird ein E/Z-Gemisch (E/Z = 6,2 : 1) der α,β-ungesättigten Ester erhalten, aus dem das Z-Isomer (IIa) in guter Ausbeute abgetrennt werden kann. Die Verwendung des Trifluoethylphosphonat-Derivates führt zu einer besseren Selektivität von 15:1.

Schema I



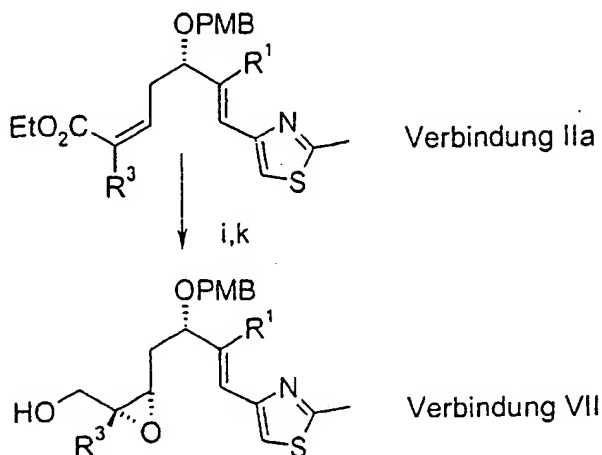
[0011] Die Verbindung der allgemeinen Formel IIa stellt einen zentralen Baustein für die Synthese von Epothilon-

Derivaten und Epothilon selbst dar.

[0012] Die Esterfunktion in Position 11 kann in jede beliebige, für den späteren Ringschluß benötigte, Funktionalität überführt werden.

[0013] Derivatisierungen in 12- und 13-Position (Epothilon-Zählweise) sind aus der Doppelbindung möglich. So zum Beispiel die Überführung in das im Epothilon selbst vorhandene Epoxid durch Sharpless-Oxidation:

Dazu wird der Ester IIa mit 3 Äquivalenten Diisobutylaluminiumhydrid in Tetrahydrofuran bei -20°C (i) zum α,β -ungesättigten Alkohol reduziert und anschließend die Doppelbindung des Allylalkohols mit 4A Molekularsieb, Titan-tetra-isopropylat, D-(-)-diisopropyltartrat, Tertiärbuthydroperoxid in Methylenechlorid für 3 Stunden bei -30°C (k) diastereoselektiv epoxidiert.



[0014] Auch die noch in geschützter Form vorliegende Hydroxyfunktion in 15-Position läßt Derivatisierungen an dieser Stelle zu oder ist unter literaturbekannten Bedingungen spaltbar.

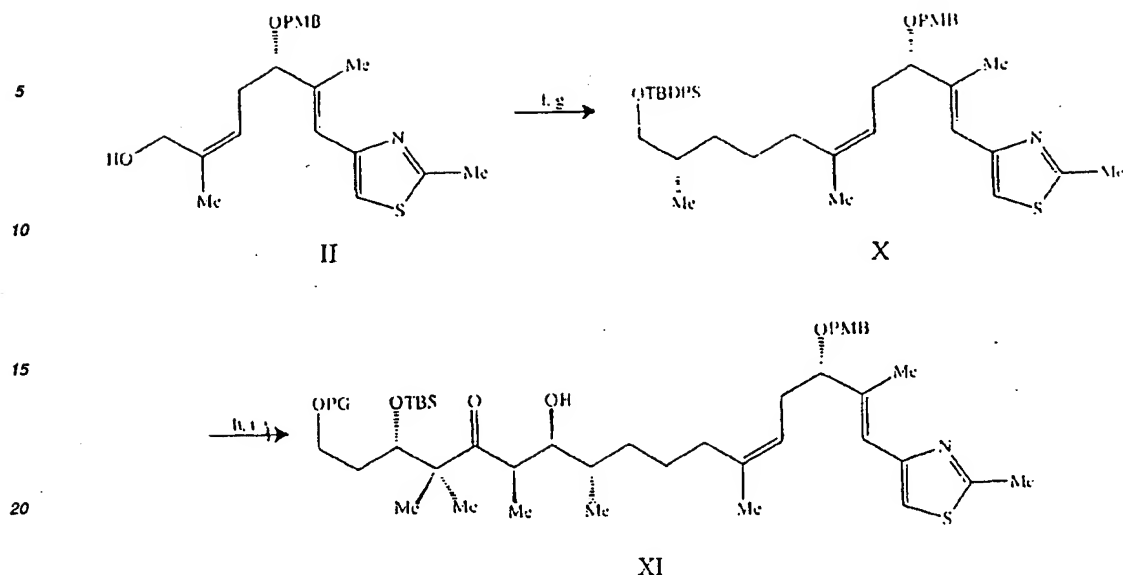
[0015] Verbindungen mit $Y = \text{CHO}$ können durch Dibal-Reduktion von Verbindung IIa in literaturbekannter Weise erhalten werden. Nachfolgende Wittigreaktion führt zu Verbindungen mit $Y = \text{CH}=\text{CH}_2$.

[0016] Die Verbindungen mit $Y = \text{CH}_2\text{R}^5$ mit $\text{R}^5 = p\text{-Toluolsulfonat}$, $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{alkylsulfonat}$, oder $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{perfluoralkylsulfonat}$ können aus dem Alkohol (VII) erhalten werden.

[0017] Die Verbindungen mit $Y = \text{CH}_2\text{-Halogen}$ lassen sich aus z.B. der Verbindung mit $Y = \text{CH}_2\text{-}p\text{-Toluolsulfonat}$ oder $Y = \text{OH}$ in üblicher Weise erhalten.

[0018] Im Gegensatz zu dem Verfahren von Danishefsky et al werden nur 10 Stufen für die Synthese bis zur Stufe des Epoxids benötigt und das Thiazolderivat der Formel Ha kann ebenso wie auch das Epoxid diastereomerenrein erhalten werden. Ein weiterer Vorteil besteht darin, daß das verwendete natürliche Ausgangsmaterial und die Reaktionen der Synthese eine Herstellung größerer Mengen erlauben.

[0019] Die Weiterverarbeitung der erfindungsgemäßen Verbindungen zu Epothilon A und B kann wie in der nachstehenden Reaktionssequenz angegeben erfolgen. Die Verbindung der allgemeinen Formel XI wird analog zu bekannten Verfahren durch Abspaltung der primären Schutzgruppe, Oxidation in Position 1, selektive Freisetzung der 15-Hydroxygruppe, wie sie beispielsweise von K.C. Nicolaou et al. In Nature, Vol. 387, 1997, S. 268-272 und J. Am. Chem. Soc. 1997, 119, S. 7960 - 7973 beschrieben sind, zu Epothilon B weiterverarbeitet:



25 f) (i) Iodidbildung, (ii) Sulfonkupplung, 76,5%; g) Desulfonierung, 70%;
h) Desilylierung, 98%; i) Aldolreaktion.

[0020] Die nachfolgenden Beispiele dienen der näheren Erläuterung des Erfindungsgegenstandes, ohne ihn auf diese beschränken zu wollen.

30 Präparative Methoden

[0021] Alle Umsetzungen metallorganischer Reagenzien und alle Reaktionen in absoluten Lösemitteln werden unter Luft- und Feuchtigkeitsausschluß durchgeführt. Die verwendeten Glasapparaturen werden vor Versuchsbeginn mehrmals im Ölpumpen-vakuum ausgeheizt und mit getrocknetem Argon der Firma Linde belüftet. Wenn nicht anders angegeben, werden sämtliche Reaktionsansätze magnetisch gerührt.

35 [0022] Methylenechlorid wird über eine basische Aluminiumoxidsäule der Aktivitätsstufe I (Woelm) getrocknet. Diethylether wird nach Vortrocknung auf einer basischen Aluminiumoxidsäule über eine 8:1 Natrium/Kalium-Legierung refluxiert bis zur stabilen Blaufärbung des Benzophenon-Indikators und vor der Verwendung frisch abdestilliert. Das Tetrahydrofuran (THF) wird über KOH vorgetrocknet, über eine mit basischem Aluminiumoxid beschickte Säule filtriert und anschließend über Kalium mit Triphenylmethan als Indikator destilliert.

40 [0023] Der Essigsäureethylester (EE) wird nach Vortrocknung über Calciumchlorid ebenso wie Hexan (Hex) vor der Verwendung zur Säulenchromatographie am Rotationsverdampfer abdestilliert.

45 Chromatographische Verfahren

[0024] Sämtliche Reaktionen werden durch Dünnschichtchromatographie (DC) auf Kieselgel-60-Alufolien mit UV-Indikator F₂₅₄ der Firma Merck verfolgt. Als Laufmittel werden zumeist Lösemittelgemische aus Hexan (Hex) und Essigsäureethylester (EE) verwendet. Zum Sichtbarmachen nicht UV-aktiver Substanzen bewährt sich meist Anisaldehyd. Eisessig/Schwefelsäure (1:100:1) als Standard-Tauchreagenz.

50 [0025] Die präparative Säulenchromatographie wird an Kieselgel-60 der Firma Merck (0,04-0,063 mm, 230-400 mesh) durchgeführt, wobei als Eluens Lösemittelgemische aus Hexan (Hex) und Essigsäureethylester (EE) bzw. Diisopropylether dienen.

[0026] Im analytischen, wie auch im präparativen Maßstab werden die hochdruckflüssigkeitschromatographischen Trennungen (HPLC) auf Modulsystemen der Firmen Knauer (Pumpe 64, UV- und RI-Detektoren, Säulen und Schreiber), Waters/Millipore (Injektionssystem U6K9) und Milton-Roy (Integrator CI-10) durchgeführt. Für die analytische HPLC wird zumeist eine Knauer-Säule (4-250 mm) mit 5 µm Nucleosil und für die präparative HPLC eine Säule (16-250 mm, 32-250 mm bzw. 64-300 mm) mit 7 µm oder 5 µm Nucleosil 50 verwendet.

Färbereagenzien

[0027] Färbereagenz I (F I): 1 g Cer(IV)sulfat in 10 mL konz. Schwefelsäure und 90 mL Wasser liefert mit den meisten reduzierbaren Verbindungen intensiv blaue Farbreaktion beim Trocknen.

5 [0028] Färbereagenz II (F II): Eine 10%ige ethanolische Lösung von Molybdätophosphorsäure stellt ein weiteres Tauchreagenz zum Nachweis ungesättigter und reduzierbarer Verbindungen dar. Im Unterschied zum Färbereagenz I zeigt das Molydat-Färbereagenz, speziell auf einige Funktionalitäten ansprechend, ein breiteres Farbspektrum bei praktisch gleicher Zuverlässigkeit.

[0029] Färbereagenz III (F III): 1 mL Anisaldehyd in 100 mL Ethanol und 2 mL konz. Schwefelsäure stellt ein äußerst empfindliches Färbereagenz dar, daß zudem auch das wohl breiteste Farbspektrum zeigt.

10 [0030] Färbereagenz IV (F IV): Das Vanillin-Tauchbadreagenz ist ähnlich empfindlich, wie das Anisaldehyd-Färbereagenz und zeigt wie dieses ein nahezu breites Farbspektrum.

[0031] Färbereagenz V (F V): 1 g 2,4-Dinitrophenylhydrazin in 25 mL Ethanol, 8 mL Wasser und 5 mL konz. Schwefelsäure stellt ein hervorragendes, selektiv schon ohne Erwärmung auf Aldehyde und etwas langsamer auf Ketone ansprechendes, Tauchreagenz dar.

15 [0032] Färbereagenz VI (F VI): Eine 0.5%ige wässrige Lösung von Kaliumpermanganat zeigt durch Entfärbung oxidierbare Gruppen an, wobei ungesättigte, nicht aromatische Struktureinheiten spontan ohne Erwärmung reagieren.

Spektroskopische Verfahren und allgemeine Analytik

NMR-Spektroskopie

20 [0033] Die ¹H-NMR-Spektren werden mit einem AC 250, AM 270 oder AMX 500 Spektrometer der Firma Bruker mit den Substanzen als Lösung in deuterierten Lösemitteln und Tetramethylsilan als internem Standard aufgenommen. Die Auswertung der Spektren erfolgt nach den Regeln erster Ordnung. Ist eine auftretende Signalmultiplizität damit nicht zu erklären, erfolgt die Angabe des beobachteten Liniensatzes. Zur Bestimmung der Stereochemie wird die NOE-Spektroskopie (Nuclear Overhauser Effect) verwendet.

[0034] Zur Charakterisierung der Signale werden folgende Abkürzungen verwendet: s (Singulett), d (Dublett), dd (Doppeldublett), ddd (6-Liniensystem bei zwei gleichen Kopplungskonstanten bzw. ein 8-Liniensystem bei drei verschiedenen Kopplungskonstanten), t (Triplet), q (Quartett), quint (Quintett), sext (Sextett), sept (Septett), m (Multi-
30 plett), mc (zentriertes Multipllett), br (breit) und v (verdecktes Signal).

[0035] Die ¹³C-NMR-Spektren werden mit einem AC 250 der Firma Bruker mit CDCl₃-Signal bei 77,0 ppm als internem Standard vermessen, wobei die Protonenresonanzen breitbandentkoppelt werden.

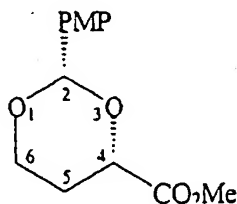
Verwendete Abkürzungen

35 [0036] abs.: absolut, Ar: Aryl/Aromat, ber.: berechnet, Brine: kalt gesättigte Kochsalzlösung, c: Konzentration. CO-SY: korrelierte Spektroskopie (correlated spectroscopy), DC: Dünnschichtchromatographie. DDQ: Dichloro-dicyano-Quinon, d.e.: diastereomeric excess, DIBAL: Diisobutyl-aluminiumhydrid. DMF: N,N'-Dimethylformamid, DMS: Dimethylsulfid, DMSO: Dimethylsulfoxid, ds: Diastereoselektion, EA: Elementaranalyse, e.e.: enantiomeric excess. EE: Essigsäureethylester, El: Elektronenstoßionisation, eq: Äquivalent(e), eV: Elektronenvolt, FG: functional group, gef.: gefunden, ges.: gesättigt(e), h: Stunde(n), Hex: n-Hexan, HMDS: Hexamethyldisilazid, HPLC: Hochdruckflüssigkeitschromatographie (high pressure liquid chromatographie, Hünig Base: N-Ethyl-diisopropylamin, HRMS: High Resolution Massenspektrometrie, HV: Hochvakuum, iPrOH: 2-Propanol, IR: Infrarotspektrometrie/Infrarotspektrum, J: Kopplungskonstante, LDA: Lithiumdiisopropylamin, Leg.: Lösung, Lsm.: Lösemittel, Me: Methyl, MeLi: Methyllithium, min: Minute(n), MS: Massenspektrometrie/Massenspektren. NMR: Kernmagnetische Resonanz (Nuclear Magnetic Resonanz), NOE: Kern-Overhauser-Effekt (Nuclear Overhauser Effect), PCC: Pyridiniumchlorochromat, PG: Schutzgruppe (protection group), Ph: Phenyl, ppm: parts per million, Rkt.: Reaktion, rt: Retentionszeit, RT: Raumtemperatur (20-30 °C), Std.: Stunde(n), TBAF: Tetra-n-Butylammoniumfluorid, TBDPS: tert.-Butyldiphenylsilyl-, TBS: tert.-Butyldimethylsilyl-, tert./t: tertiär, TFA: Trifluoethansäure, TFAA: Trifluoethansäureanhydrid. TFMS: Trifluormethansulfonsäure. THF: Tetrahydrofuran, TMS: Trimethylsilyl-, u: g mol⁻¹.

Beispiel 1

(2S,4S)-2-[4-Methoxyphenyl]-1,3-dioxan-4-carbonsäuremethylester

[0037]



AW-5-2 C₁₃H₁₆O₅
 M= 252.26 g/mol
 C 61.9% H 6.4% O 31.7%

[0038] In einem ausgeheizten 250 ml Dreihalsl wenhalkolben werden 6.7 g (50 mmol) (S)-Äpfelsäure bei 0  C unter Argon vorgelegt. Unter R hren werden bei 0  C 30 ml Trifluoressigsäureanhydrid über einen Tropftrichter sehr langsam zugegeben (Druckausgleich!). Nach vollständiger Zugabe wird das Eisbad entfernt und die Reaktionslösung noch 2 h bei Raumtemperatur gerührt.

[0039] Nun wird Trifluoressigsäure und überschüssiges Anhydrid zunächst im Wasserstrahlvakuum und anschließend an der Ölpumpe entfernt und der kristalline Rückstand bei 0  C tropfenweise mit 4.5 ml Methanol versetzt (Druckausgleich, s.o.!) und nach Entfernung des Eisbades noch ca. 12 h gerührt.

[0040] Nach Einengung und Trocknung im Vakuum wird die kristalline Verbindung von (2S)-2-Hydroxy-butan-1,4-disäure-1-monomethylester in 70 ml abs. THF gelöst und bei 0  C tropfenweise mit 100 ml einer IM Boran.THF-Komplex-Lsg. versetzt. 3 h nachgerührt und dann vorsichtig durch tropfenweise Zugabe von 60 ml Methanol die Reaktion abgebrochen. Nach Einengung am Rotationsverdampfer wird das zähe Öl zur Entfernung von Trimethylborat noch mehrfach mit Methanol versetzt und im Vakuum eingedampft. (Eventuell liegt die Dihydroxyverbindung im Gemisch mit Hydroxy-butyrolacton vor; das so gereinigte Rohprodukt wird direkt weiter umgesetzt).

[0041] In einem ausgeheizten 250 ml Dreihalsl wenhalkolben wird obiges Rohprodukt in 220 ml abs. Toluol mit 12.8 mL (65 mmol) Anisaldehyddimethylacetal vorgelegt, mit 1.16 g Campfersulfons ure versetzt und über einen mit aktiviertem 4  Molsieb gef llten Soxhletextraktor unter Rückfluß 5 h gerührt. Nach Abkühlung der Lösung wird über eine mit Kieselgel beschickte Fritte filtriert, nachgewaschen mit Ether, mit ges. Natriumcarbonat-Lsg. ausgeschüttelt, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingengt. Das Rohprodukt wird über eine 5:1-Hex/EE-Kieselgelsäule chromatographiert. Man erhalt 6.65 g (52.7%) des thermodynamischen Acetalproduktes als kristalline Verbindung.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):   in ppm =

1.85 (dtd, J_{3a,3b}= 13.5 Hz, J_{3a,4a} u. 2=2.8 Hz, J_{3a,4b}= 1.5 Hz, 1H, 3a-H); 2.12 (dddd, J_{3b,3a}= 13.5 Hz, J_{3b,2}   J_{3b,4a}   12.0 Hz, J_{3b,4b}= 5.0 Hz, 1H, 3b-H); 3.76+3.77 (s, 3H+3H, OCH₃+CO₂CH₃); 3.98 (ddd, J_{4a,3b}   J_{4a,4b}   12.0 Hz, J_{4a,3a}= 2.5 Hz, 1H, 4a-H); 4.30 (ddd, J_{4b,4a}= 12.0 Hz, J_{4b,3b}= 5.0 Hz, J_{4b,3a}= 1.5 Hz, 1H, 4b-H); 4.49 (dd, J_{2,3b}= 12.0 Hz, J_{2,3a}= 2.8 Hz, 1H, 2-H); 5.47 (s, 1H, OCHArO); 6.87 (dt, J_{ArH,ArH}= 8.5 Hz, J_{ArH,OCHArO}= 2.0 Hz, 2H, ArH); 7.42 (d, J_{ArH,ArH}= 8.5 Hz, 2H, ArH).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):   in ppm =

28.1 (C-3); 52.2 (C-6); 55.5 (C-11); 66.6 (C-4); 75.7 (C-2); 101.3 (C-5); 113.6 (C-9); 127.5 (C-8); 130.2 (C-7); 160.1 (C-10); 170.4 (C-1).

IR (Si-Film):   in cm⁻¹ =

2961m; 2855m; 1730s; 1614m; 1519m; 1445m; 1375m; 1310s; 1251vs; 1207m; 1185m; 1137s; 1096s; 1070m; 1028vs; 993vs; 832s.

MS (EI, 70 eV, 30 C): m/e =

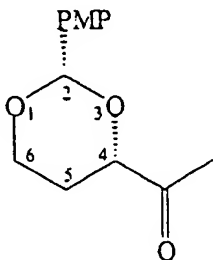
252 (98) [M⁺]; 251 (100) [M⁺-H]; 221 (14); 193 (86); 169 (16); 137 (88); 136 (98); 135 (98); 121 (28); 119 (34); 109 (42); 77 (53); 69 (58); 57 (25); 55 (31).

Schmp.: 78-80 C (aus Et₂O)

$C_{13}H_{16}O_5$:	(M= 252.26 g·mol ⁻¹)	EA	ber.	C: 61,90 %	H: 6,39 %
			gef.	C: 61.67 %	H: 6.43 %

Beispiel 2

[0042] (2S,4S)-(2-[4-Methoxyphenyl]-1,3-dioxan-4-yl)-ethan-1-on



AW-6-2 $C_{13}H_{16}O_4$
M= 236.26 g/mol
C 66.1% H 6.8% O 27.1%

[0043] In einem 250 ml Dreihalsrundkolben werden 2.066 g (8.19 mmol) der aus Beispiel 1 erhaltenen Verbindung in ca. 80 ml abs. THF bei -100 °C tropfenweise mit 7.17 ml einer 1.6 M MeLi-Lsg. (1.4 eq) versetzt und 1-2 h nachgerührt.

[0044] Bei vollständigem Umsatz des Eduktes, wird das Kühlbad entfernt und zügig mit ca. 100 ml ges. NH_4Cl -Lsg. gequentscht und 1 h nachgerührt. Zur Aufarbeitung wird mit Ether verdünnt, die Phasen getrennt, die org. Phase mit Wasser, ges. $NaHCO_3$ -Lsg., Wasser und Brine gewaschen und die wässrige Phase nochmals mit Ether extrahiert. Die vereinigten org. Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und einrotiert, wobei das Produkt eventuell schon auskristallisiert (in diesem Fall kann zur Reinigung einfach mit kaltem Hexan gewaschen werden). Nach Chromatographie über eine 3:1-Hex/EE-Kieselgelsäule wurden 1.656 g (85.6%) erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ in ppm =

1.79 (dtd, $J_{2a,2b}$ = 13.3 Hz, $J_{2a,1a u. 3}$ = 2.9 Hz, $J_{2a,1b}$ = 1.5 Hz, 1H, 2a-H); 1.90 (dddd, $J_{2b,2a}$ = 13.3 Hz, $J_{2b,2 u. 3}$ = 11.8 Hz, $J_{2b,1b}$ = 4.9 Hz, 1H, 2b-H); 2.27 (s, 3H, $COCH_3$); 3.79 (s, 3H, OCH_3); 3.96 (td, $J_{1a,1b}$ = $J_{1a,2b}$ = 11.8 Hz, $J_{1a,2a}$ = 2.5 Hz, 1H, 1a-H); 4.25 (dd, $J_{3,2b}$ = 11.3 Hz, $J_{3,2a}$ = 3.0 Hz, 1H, 3-H); 4.29 (ddd, $J_{1b,1a}$ = 11.3 Hz, $J_{1b,2b}$ = 4.9 Hz, $J_{1b,2a}$ = 1.0 Hz, 1H, 1b-H); 5.50 (s, 1H, $OCHArO$); 6.89 (d, $J_{ArH,ArH}$ = 8.8 Hz, 2H, ArH); 7.43 (d, $J_{ArH,ArH}$ = 8.4 Hz, 2H, ArH).

¹³C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ in ppm =

25.7 (C-5); 27.2 (C-2); 55.2 (C-11); 66.7 (C-1); 81.5 (C-2); 100.9 (C-6); 113.6 (C-9); 127.3 (C-8); 130.5 (C-7); 160.1 (C-10); 208.1 (C-1).

IR (Si-Film): ν in cm^{-1} =

2999m; 2969s; 2931s; 2909m; 2871s; 2832m; 1710s; 1615m; 1590m; 1520s; 1464m; 1452m; 1429s; 1399m; 1359vs; 1328w; 1310m; 1296m; 1236vs; 1220m; 1207m; 1180s; 1119s; 1100s; 1069m; 1035vs; 1018vs; 992vs; 971vs; 948m; 833vs.

MS (EI, 70 eV, 30°C): m/e =

236 (88) [M⁺]; 235 (91); 221 (20); 194 (72); 193 (78); 163 (33); 153 (27); 137 (88); 136 (88); 135 (86); 121 (77); 109 (85); 100 (28); 92 (47); 84 (99); 83 (65); 77 (92); 65 (31); 63 (31); 57 (43); 55 (31); 43 (100).

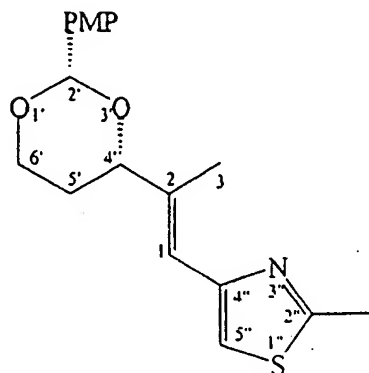
Schmp.: 74-76°C

$C_{13}H_{16}O_4$:	(M= 236.26 g·mol ⁻¹)	EA	ber.	C: 66,09 %	H: 6.83 %
			gef.	C: 66.34 %	H: 6.99 %

Beispiel 3

(2'S,4'S,1E)-4-[2-(4-Methoxyphenyl-1,3-dioxan-4-yl)-prop-1-enyl]-2-methylthiazol

[0045]

AM-5-2 C₁₈H₂₁NO₃S

M= 331.42 g/mol

C 65.2% H 6.4% N 4.2% O 14.5% S 9.7%

[0046] In einem 100 mL Dreihals-Löwentalkolben werden 1.475 g (3.25 mmol; 1.3 eq) Wittigreagenz (2-Methylthiazol-4-yl-methyl-triphenylphosphoniumbromid); nach erneuter Trocknung im Ölpumpenvakuum mit 5 ml abs. THF suspendiert. Nach Abkühlung der Suspension auf -78 °C, wird mit einer Lösung von 715 mg (3.9 mmol; 1.2 eq) NaH-MDS, gelöst in 5 ml abs. THF, durch langsame Zugabe deprotoniert und 15 min nachgerührt.

[0047] Nochmals direkt vor der Verwendung getrocknete 590 mg (2.5 mmol) der aus Beispiel 2 erhaltenen Verbindung, gelöst in 5 ml abs. THF, werden bei -78 °C langsam zugetropft, 5 min nachgerührt, anschließend das Kühlbad entfernt und auf Raumtemperatur erwärmen gelassen. Nach ca. 40 min wird die Reaktionslösung im Wasserbad auf 40-50 °C erwärmt und 1 h gerührt.

[0048] Zur Aufarbeitung wird durch Zugabe von ges. NH₄Cl-Lsg. gequentscht, die Phasen getrennt, die organische Phase über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und einrotiert. Nach Chromatographie über eine 6:5:1-CH₂Cl₂/Hex/EE-Kieselgelsäule werden 171 mg Z-Olefin und 614 mg E-Olefin erhalten.

[0049] Die Olefinierungsprodukte werden somit in einer Ausbeute von 94.75% im Verhältnis von 1:3.6-Z:E-Olefin erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) (E-Olefin): δ in ppm =

1.67 (dtd, J_{2a,2b} = 13.3 Hz, J_{2a,1a u 3} = 2.5 Hz, J_{2a,1b} = 1.5 Hz, 1H, 2a-H); 2.02 (mc, 1H, 2b-H); 2.10 (d, J_{4,5} = 1.0 Hz, 1H, 4-H); 2.69 (s, 3H, TAr-CH₃); 3.78 (s, 3H, OCH₃); 4.02 (td, J_{1a,1b} = J_{1a,2b} = 11.5 Hz, J_{1a,2a} = 2.5 Hz, 1H, 1a-H); 4.29 (ddd, J_{1b,1a} = 11.5 Hz, J_{1b,2b} = 5.0 Hz, J_{1b,2a} = 1.5 Hz, 1H, 1b-H); 4.34 (mc, 1H, 3-H); 5.56 (s, 1H, OCHArO); 6.63 (q, J_{5,4} = 1.0 Hz, 1H, 5-H); 6.88 (mc, 2H, Ar-H); 6.97 (s, 1H, TAr-H); 7.44 (mc, 2H, Ar-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) (E-Olefin): δ in ppm =

15.1 (C-16); 19.2 (C-9); 30.2 (C-2); 55.3 (C-15); 67.1 (C-1); 81.7 (C-3); 101.1 (C-10); 113.5 (C-13); 115.7 (C-7); 118.9 (C-5); 127.5 (C-12); 131.3 (C-11); 139.1 (C-4); 152.8 (C-6); 159.9 (C-14); 164.4 (C-8).

IR (Si-Film): ν in cm⁻¹ =

3105w; 3057w; 2959m; 2925m; 2850m; 1658w; 1614s; 1517s; 1463m; 1442m; 1429m; 1394m; 1371m; 1302s; 1248vs; 1215w; 1172s; 1152w; 1118s; 1096s; 1062w; 1034s; 977w; 830m.

MS (EI, 70 eV, 40°C): m/e =

331 (41) [M⁺]; 279 (35); 247 (23); 231 (21); 195 (34); 178 (24); 167 (54); 164 (52); 149 (57); 140 (43); 139 (51); 136 (92); 135 (100); 119 (96); 97 (40); 94 (44); 91 (69); 77 (36); 69 (52); 57 (44); 55 (43); 43 (50).

C ₁₈ H ₂₁ NO ₃ S:	EA	ber.	C: 65,23 %	H: 6,39 %	N: 4,22 %
--	----	------	------------	-----------	-----------

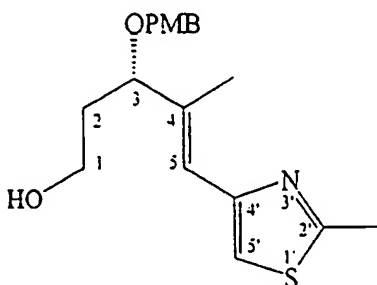
(fortgesetzt)

(M= 331.42 g·mol ⁻¹)	gef.	C: 65.37 %	H: 6.41 %	N: 4.40 %
----------------------------------	------	------------	-----------	-----------

5 Beispiel 4

(3S,4E)-3-[(4-Methoxyphenyl)methoxy]-4-methyl-5-(2-methylthiazol-4-yl)pent-4-enol

[0050]

AM-12-2 C₁₈H₂₃NO₃S

M= 333.44 g/mol

C 64.8% H 7.0% N 4.2% O 14.4% S 9.6%

[0051] In 30 ml abs. CH₂Cl₂ werden 662 mg (2 mmol) der aus Beispiel 3 erhaltenen Verbindung bei -20 °C tropfenweise mit 8 ml einer 1M DIBAL-Lsg. (4 eq) versetzt und ca. 5 h gerührt. Zum Reaktionsabbruch wird mit 1 ml MeOH gequentscht und anschließend langsam gesättigte NaK-Tartrat-Lsg. (30 ml) hinzugegeben. Die Lsg. wird über Nacht gerührt, wobei sich zwei klare Phasen gebildet haben. Die Phasen werden getrennt, die wässrige Phase noch zweimal mit CH₂Cl₂ extrahiert und die vereinigten org. Phasen mit ges. NH₄Cl-Lsg. gewaschen. Nach Trocknung über MgSO₄ wird filtriert und im Vakuum eingeeengt.

[0052] Chromatographie über eine 2:1-Hex/EE-Kieselgelsäule erbrachte 594 mg (89.1%) Gesamtausbeute im Verhältnis 15:85 ((89 mg); (505 mg)).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ in ppm =

1.68 (dq, J_{2a,2b} = 14.3 Hz, J_{2a,1s u, 3} = 4.9 Hz, 1H, 2a-H); 1.94 (mc, 1H, 2b-H); 1.99 (s, 3H, 4-H); 2.37 (br s, 1H, 1-OH); 2.66 (s, 3H, TAr-CH₃); 3.68 (br mc, 2H, 1-H); 3.73 (s, 3H, OCH₃); 3.99 (dd, J_{3,2a} = 8.9 Hz, J_{3,2b} = 3.9 Hz, 1H, 3-H); 4.18+4.42 (je d, J = 11.3 Hz, 2H, OCH₂Ar); 6.48 (s, 1H, 5-H); 6.80 (mc, 2H, Ar-H); 6.93 (s, 1H, TAr-H); 7.18 (mc, 2H, Ar-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ in ppm =

13.6 (C-16); 19.2 (C-9); 36.7 (C-2); 55.2 (C-15); 61.1 (C-1); 69.9 (C-3); 84.3 (C-10); 113.9 (C-13); 115.9 (C-7); 121.1 (C-5); 129.4 (C-12); 130.2 (C-11); 139.1 (C-4); 152.6 (C-6); 159.2 (C-14); 164.7 (C-8).

IR (Si-Film): ν in cm⁻¹ =

3396br; 2926m; 2856w; 2835w; 1612m; 1586w; 1514vs; 1464m; 1453m; 1442m; 1302m; 1248vs; 1181m; 1173m; 1060m; 1035s; 821m.

MS (EI, 70 eV, 40°C): m/e =

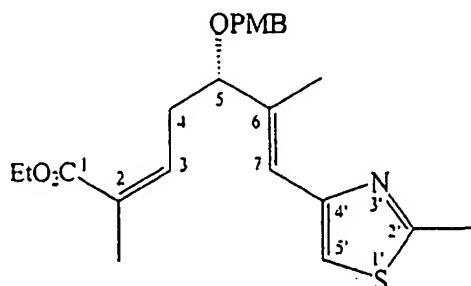
333 (9) [M⁺]; 281 (14); 231 (14); 212 (40); 197 (51); 164 (30); 135 (22); 122 (40); 121 (100); 113 (31); 97 (23); 91 (39); 77 (37); 69 (38).

C ₁₈ H ₂₃ NO ₃ S:	EA	ber.	C: 64,84 %	H: 6,95 %	N: 4.20 %
(M= 333.44 g·mol ⁻¹)	gef.	gef.	C: 65.08 %	H: 7.00 %	N: 4.14 %

Beispiel 5

(5S,2Z,6E)-2,6-Dimethyl-5-[(4-ethoxyphenyl)methoxy]-7-(2-methylthiazol-4-yl)hepta-2,6-diensäure-ethylester

[0053]



AM-14-1 $C_{23}H_{29}NO_4S$
 $M = 415.54 \text{ g/mol}$
 C 66.5% H 7.0% N 3.4% O 15.4% S 7.7%

[0054] In 30 ml abs. CH_2Cl_2 werden 102 μL Oxalylchlorid (1,1 eq) vorgelegt und nach Einkühlung auf -78°C unter Argon langsam mit 187 μL DMSO (2,5 eq) versetzt und 10 min nachgerührt. (Trübung)

[0055] Bei -78°C werden 354 mg (1,062 mmol) der aus Beispiel 4 erhaltenen Verbindung, gelöst in 5 ml abs. CH_2Cl_2 , langsam zugegeben und 10 min nachgerührt. Anschließend wird ca. 1 ml (>5 eq) Hünigbase zugegeben, 15 min nachgerührt und dann das Kühlbad entfernt. (Wieder klare Lsg.). Die Reaktionslösung wird mit 40 ml einer 1:1-Hex/EE-Lsg. verdünnt und mit Eiswasser gequenchet. Die Phasen werden getrennt, die wässrige Phase noch zweimal mit Ether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet, über eine kurze Kieselgelfritte filtriert, im Vakuum eingeeengt und an der Ölpumpe getrocknet. Der Rohaldehyd wird ohne weitere Aufreinigung direkt für die nachfolgende Umsetzung verwendet.

[0056] In 25 ml abs. THF werden 303,5 mg 2-Phosphonopropionsäure-triethylester (1,2 eq) und 842 mg 18-Krone-6 (3 eq) bei -78°C vorgelegt. Bei dieser Temperatur wird durch langsame Zugabe von 239 mg KHMDS (1,15 eq), gelöst in ca. 5 ml abs. THF, deprotoniert und 10 min nachgerührt. Anschließend wird der Rohaldehyd, gelöst in ca. 10 ml abs. THF, langsam zugegeben. DC-Kontrolle nach ca. 30 min zeigte bereits vollständigen Umsatz, so dass das Kühlbad entfernt und die Reaktion durch Zugabe von ges. NH_4Cl -Lsg. gequenchet wurde.

[0057] Nach Phasentrennung wird mit ges. $NaHCO_3$ -Lsg. gewaschen, die wässrigen Phasen noch zweimal mit Ether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Filtration der organischen Phasen über kurze Kieselgelfritte wird am Rotationsverdampfer eingeeengt. Chromatographie über ein 3:1-Hex/EE-Kieselgelvorsäule erbrachte 377 mg (85,46%) Isomerengemisch im Verhältnis von ca. 6,2:1. Zur Trennung der Doppelbindungsisomere empfiehlt sich eine Chromatographie über eine 7:1-Hex/EE-Kieselgelsäule oder eine Reinigung auf der präparativen HPLC.

[0058] (Mittlerweile wurde auch die Verwendung des Trifluorethyl-Phosphonat-Derivates untersucht, die eine Selektivität von 15:1 erbrachte).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $CDCl_3$) (Z-Isomer): δ in ppm =

1.28 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H, $-CO_2CH_2CH_3$); 1.88 (d, $J_{2,3} = 1.5$ Hz, 3H, 2-H); 2.04 (d, $J_6 = 1.0$ Hz, 3H, 6-H); 2.73 (s, 3H, $Ar-CH_3$); 2.82 (mc, 2H, 4-H's); 3.80 (s, 3H, OCH_3); 3.88 (t, $J_{5,4a \text{ u. } 4b} = 7.0$ Hz, 1H, 5-H); 4.17 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H, $-CO_2CH_2CH_3$); 4.24+4.49 (je d, $J = 11.5$ Hz, 2H, OCH_2Ar); 5.96 (tq, $J_{3,4a \text{ u. } 4b} = 6.9$ Hz, $J_{3,2} = 1.5$ Hz, 1H, 3-H); 6.54 (s, 1H, 6-H); 6.87 (mc, 2H, $Ar-H$); 6.99 (s, 1H, $Ar-H$); 7.25 (mc, 2H, $Ar-H$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, $CDCl_3$): δ in ppm =

13.4 (C-20); 14.3 (C-13); 19.2 (C-11); 20.7 (C-21); 34.4 (C-4); 55.3 (C-19); 60.1 (C-12); 69.8 (C-14); 84.3 (C-5); 113.7 (C-17); 115.8 (C-9); 121.4 (C-7); 128.4 (C-2); 129.4 (C-16); 130.7 (C-15); 138.8 (C-3); 139.1 (C-6); 152.7 (C-8); 159.1 (C-18); 164.5 (C-10); 167.9 (C-1).

MS (EI, 70 eV, 110°C): m/e =

415 (8) [M^+]; 371 (13) [M^+-OEt]; 294 (20); 289 (40); 288 (100); 248 (26); 231 (18); 204 (18); 164 (29); 138 (30);

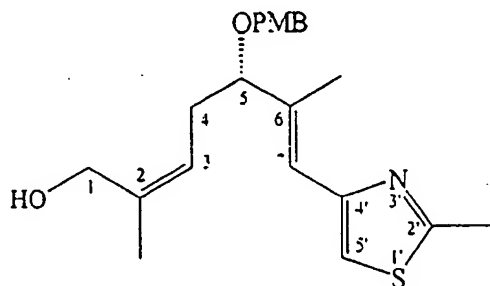
122 (96); 121 (92); 113 (28); 97 (61); 91 (39); 78 (50); 77 (71); 69 (40); 53 (45); 43 (37).

C₂₃H₂₉NO₄S:	EA:	ber.:	C: 66,48 %	H: 7,03 %	N: 3,37 %
(M= 415.54 g·mol ⁻¹)		gef.:	C: 65.91 %	H: 6.77 %	N: 3.29 %

Beispiel 6

(5S,2Z,6E)-2,6-Dimethyl-5-[(4-methoxyphenyl)methoxy]-7-(2-methyl-thiazol-4-yl)hepta-2,6-dienol

[0059]

AM-15 C₂₁H₂₇NO₃S

M= 373.51 g/mol

C 67.5% H 7.3% N 3.8% O 12.9% S 8.6%

[0060] In 100 ml abs. THF werden bei -20 °C 417 mg (1,0035 mmol) der aus Beispiel 5 erhaltenen Verbindung vorgelegt und dann tropfenweise mit 3 ml einer 1M-DIBAL in Heptan Lösung versetzt. Nach 3 h wurde zur Vervollständigung des Reaktionsumsatzes noch 1 ml der DIBAL-Lsg. nachgegeben und nochmals 30 min bei -20 °C nachgerührt.

[0061] Zum Reaktionsabbruch wurde mit 1 ml MeOH gequentscht und nach Verdünnung mit 50 ml Diethylether werden 100 ml halbkonz. NaK-Tartrat-Lsg. zugegeben. Nach ca. 2-3 h kräftigen Rührens bei RT werden die Phasen getrennt, die wässrige Phase noch zweimal mit Ether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingedunstet. Chromatographische Reinigung über eine 1:1-Hex/EE-Kieselgelsäule erbrachte 272 mg (72,56%) Vinylalkohol.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ in ppm =

1.79 (s, 3H, 2-H); 2.03 (d, J_{6,7} = 1.0 Hz, 3H, 6-H); 2.21 (mc, 1H, 4a-H); 2.47 (br. 1H, 1-OH); 2.52 (dt, J_{4b,4a} = 14.3 Hz, J_{4b,3u} = 8.4 Hz, 1H, 4b-H); 2.70 (s, 3H, TAr-CH₃); 3.75 (dd, J_{5,4a} = 8.4 Hz, J_{5,4b} = 4.4 Hz, 1H, 5-H); 3.77 (s, 3H, OCH₃); 3.84+4.13 (je br d, J = 11.8 Hz, 2H, 1-H's); 4.20+4.46 (je d, J = 11.3 Hz, 2H, OCH₂Ar); 5.26 (t, J_{3,4a u. 4b} = 8.0 Hz, 1H, 3-H); 6.49 (s, 1H, 7-H); 6.84 (mc, 2H, Ar-H); 6.97 (s, 1H, TAr-H); 7.20 (mc, 2H, Ar-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ in ppm =

13.8 (C-18); 19.2 (C-11); 22.2 (C-19); 34.0 (C-4); 55.2 (C-17); 61.3 (C-1); 70.0 (C-12); 83.7 (C-5); 113.7 (C-15); 115.8 (C-9); 121.1 (C-7); 123.8 (C-3); 129.6 (C-14); 129.9 (C-13); 138.2 (C-2); 139.4 (C-6); 152.6 (C-8); 159.2 (C-16); 164.7 (C-10).

MS (EI, 70 eV, 50°C): m/e =

373 (9) [M⁺]; 357 (8); 307 (11); 289 (27); 288 (96); 219 (19); 197 (17); 167 (39); 164 (28); 149 (33); 138 (41); 122 (100); 121 (92); 119 (34); 109 (27); 97 (52); 91 (81); 78 (39); 77 (56); 69 (36); 43 (56).

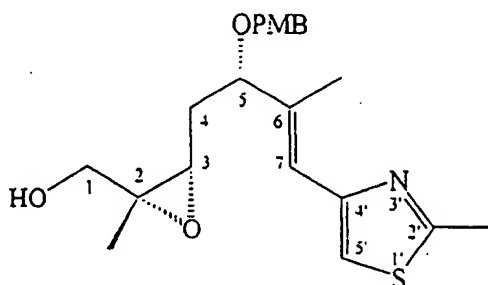
Beispiel 7

(5 S,2Z,6E)-2,6-Dimethyl-2,3-epoxy-5-[(4-methoxyphenyl)-methoxy]-7-(2-methylthiazol-4-yl)hept-6-enol

5 [0062]

10

15



20

AM-16 C₂₁H₂₇NO₄S

M= 389.50 g/mol

C 64.8% H 7.0% N 3.6% O 16.4% S 8.2%

25 [0063] Zu einer Suspension von ca. 80 mg aktiviertem, zerstoßenem 3Å Molsieb in 2 ml abs. CH₂Cl₂ werden bei -15 °C 20,5 mg (0,0874 mmol) D-(-)-Diisopropyl-Tartrat und 21,7 µl (7,28 µmol) Titanisopropoxid zugegeben.

[0064] Bei -30 °C werden 199 µl einer ca. 5,5M tert.-Butylhydroperoxid-Lsg. in Nonan langsam zugetropft, 10 min nachgerührt. Anschließend wird die resultierende Reagenzlösung bei -30 °C tropfenweise mit 265 mg (0,7095 mmol) der aus Beispiel 5 erhaltenen Verbindung, gelöst in ca. 1 ml abs. CH₂Cl₂, versetzt und 3 d gerührt.

30 [0065] Zur Aufarbeitung der Reaktion wird zunächst mit 15 ml CH₂Cl₂ verdünnt. 1 ml Wasser zugegeben und 30 min nachgerührt. Anschließend werden 1 ml (Brine/3N NaOH=1:1) zugegeben und wiederum 30 min kräftig nachgerührt. Nach Phasentrennung, zweimaliger Extraktion der wässrigen Phase mit CH₂Cl₂, Trocknung der vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat und Filtration über eine kurze Celite-Fritte wird im Vakuum eingeeengt. Chromatographie über eine 1:1-Hex/EE-Kieselgelsäule erbrachte 235 mg (215 mg direkt und 20 mg ex ¹³C-Daten in der Mischfraktion) (85,04%) und noch 40 mg Gemischrest.

35 ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ in ppm =

1.40 (s, 3H, 2-H); 1.76 (ddd, ²J_{4a,4b}= 15.3 Hz, J_{4a,5}= 10.8 Hz, J_{4a,3}= 9.9 Hz, 1H, 4a-H); 2.01 (ddd, ²J_{4b,4a}= 14.8 Hz, J_{4b,3}= 3.4 Hz, J_{4b,5}= 2.5 Hz, 1H, 4b-H); 2.04 (d, ⁴J_{6,7}= 1.0 Hz, 3H, 6-H); 2.71 (s, 3H, TAr-CH₃); 2.76 (dd, J_{3,4a}= 9.9 Hz, J_{3,4b}= 3.5 Hz, 1H, 3-H); 3.29 (dd, J_{1-OH,1}= 10.8 Hz, J_{1-OH,1}= 2.0 Hz, 1H, 1-OH); 3.45 (dd, ²J_{1a,1b}= 11.8 Hz, J_{1a,1-OH}= 2.0 Hz, 1H, 1a-H); 3.61 (tbr, ²J_{1b,1a}= 11.3 Hz, 1H, 1b-H); 3.78 (s, 3H, OCH₃); 3.99 (dd, J_{5,4a}= 10.8 Hz, J_{5,4b}= 2.5 Hz, 1H, 5-H); 4.22+4.51 (je d, ²J= 11.5 Hz, 2H, OCH₂Ar); 6.49 (d, ⁴J= 1.0 Hz, 1H, 7-H); 6.86 (mc, 2H, Ar-H); 7.00 (s, 1H, TAr-H); 7.22 (mc, 2H, Ar-H).

40 ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ in ppm =

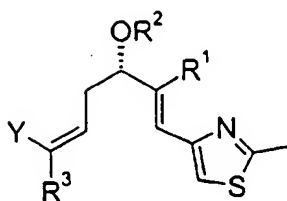
13.4 (C-18); 19.2 (C-11); 20.4 (C-19); 33.7 (C-4); 55.2 (C-17); 60.5 (C-1); 62.1 (C-3); 64.2 (C-2); 70.0 (C-12); 81.3 (C-5); 113.9 (C-15); 116.4 (C-9); 121.7 (C-7); 129.0 (C-14); 131.1 (C-13); 138.1 (C-6); 152.3 (C-8); 159.5 (C-16); 164.9 (C-10).

Patentansprüche

50

1. Verbindungen der allgemeinen Formel II

55



(II)

worin

R¹ C₁-C₄-Alkyl,
 R² eine beliebige chelatisierungsfähige Schutzgruppe,
 R³ Wasserstoff oder C₁-C₄-Alkyl
 Y CO₂R⁴, CHO, CH=CH₂ oder CH₂R⁵,
 wobei

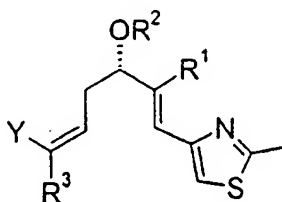
R⁴ für C₁-C₄-Alkyl oder eine gegebenenfalls substituierte Benzylgruppe.

R⁵ für Halogen, Hydroxy, p-Toluolsulfonat oder -OSO₂B und

B für C₁-C₄-Alkyl oder C₁-C₄-Perfluoralkyl steht,

bedeutet.

2. Verbindungen der allgemeinen Formel II



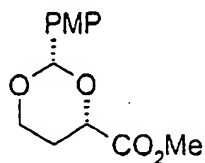
(II)

worin

R¹ C₁-C₄-Alkyl,
 R² p-Methoxybenzyl
 R³ Methyl und
 Y CO₂R⁴
 mit R⁴ C₁-C₄-Alkyl

bedeutet.

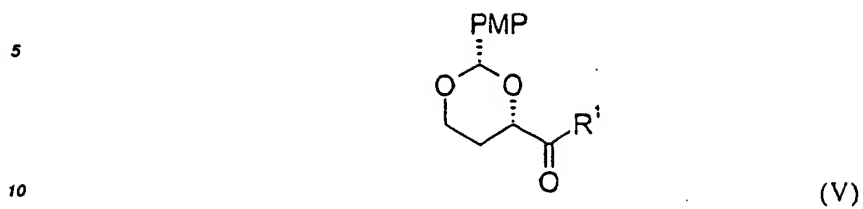
3. Verbindung der Formel IV



(IV)

worin PMP p-Methoxyphenyl bedeutet.

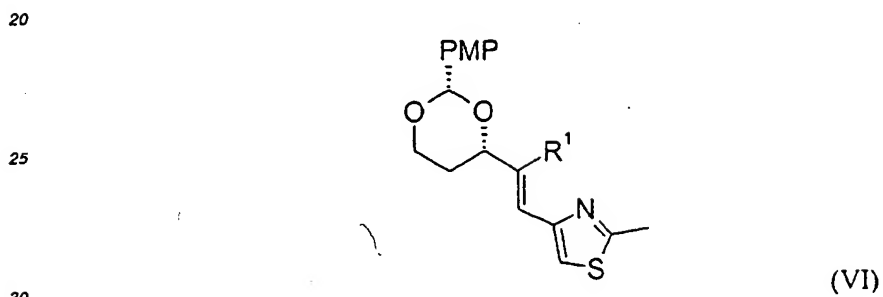
4. Verbindungen der Formel V



worin

15 R¹ C₁-C₄-Alkyl und
PMP p-Methoxyphenyl bedeutet.

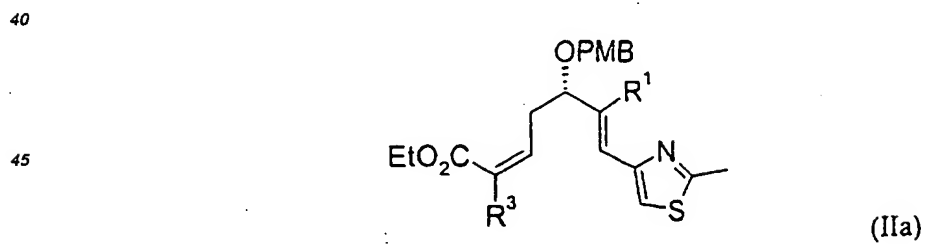
5. Verbindungen der Formel VI



worin

35 R¹ C₁-C₄-Alkyl und
PMP p-Methoxyphenyl bedeutet.

6. Verbindungen der Formel IIa

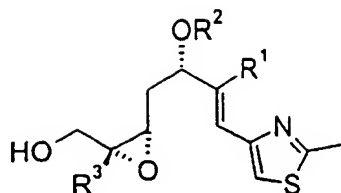


50 worin

R¹ C₁-C₄-Alkyl
PMB p-Methoxybenzyl bedeutet.
R³ Wasserstoff oder C₁-C₄-Alkyl

55

7. Verbindungen der Formel VII



(VII)

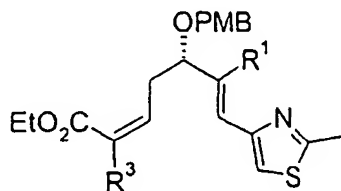
worin

R¹ C₁-C₄-Alkyl

R² eine chelatisierungsfähige Schutzgruppe darstellt.

R³ Wasserstoff oder C₁-C₄-Alkyl

8. Verfahren zur Herstellung der Verbindung der allgemeinen Formel IIa

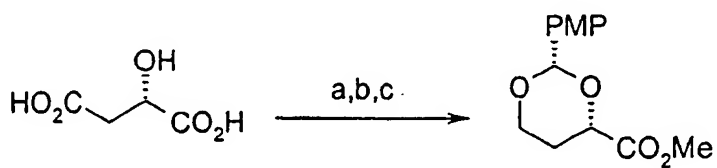


(IIa)

dadurch gekennzeichnet, daß

in einem Schritt 1

von (S)-Äpfelsäure (III) die α-Hydroxysäurefunktion mit Trifluoressigsäure/Methanol (a) in den Methylester überführt wird, die noch vorhandene Säurefunktion mit Diboran in Tetrahydrofuran (b) zum Alkohol reduziert wird und der so erhaltene (S)-(-)-Methyl-2,4-Dihydroxyester mit p-Methoxybenzylidimethylacetal (c) in das cyclische Acetal (IV) überführt wird,

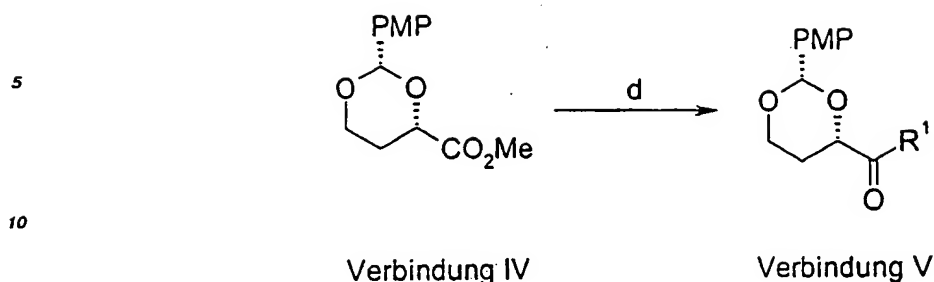


Verbindung III

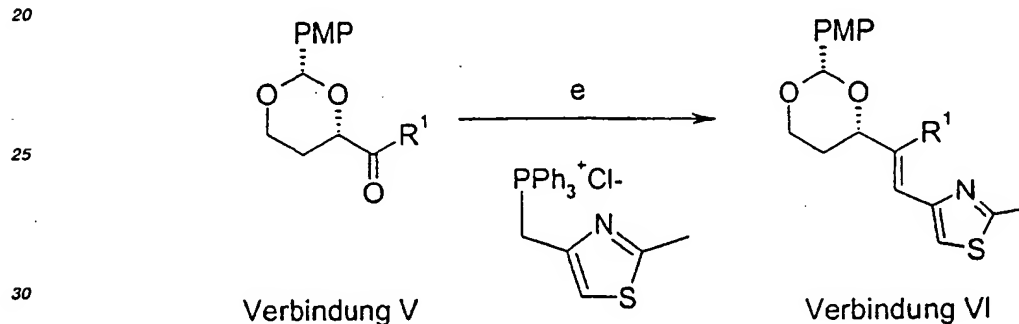
Verbindung IV

in einem Schritt II

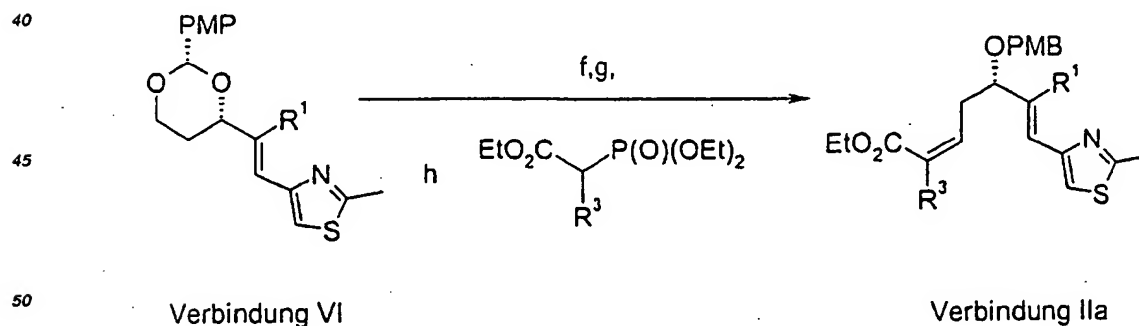
der Methylester mit einer C₁-C₄-Alkyl-metallorganischen Verbindung (d) in das entsprechende Alkylketon (V) überführt wird,



15 In einem Schritt III
das (C₁-C₄)-Alkylketon (V) in einer Wittigreaktion mit dem Thiazolylphosphoniumsalz (e) umgesetzt und das E-Isomere (VI) abgetrennt wird und

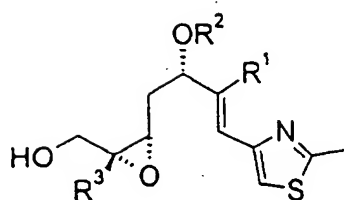


35 in einem Schritt IV
das E-Isomere (VI) durch Reaktion mit Diisobutylaluminiumhydrid (f), Swern-Oxidation (g) und Wadsworth-Horner-Emmons-Kondensation (h) mit Ethyl-2-Diethoxyphosphinylpropionat oder einem für R³ entsprechenden Horner-Reagenz und Reinigung vom E-Isomeren in den Z- α,β -ungesättigten Ester (IIa) überführt wird.



9. Verbindungen der allgemeinen Formel VIIa

55



(VIIa)

worin

R¹ Wasserstoff oder C₁-C₄-Alkyl und

R² p-Methoxybenzyl

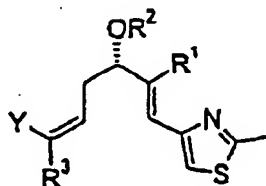
R³ Wasserstoff oder C₁-C₄-Alkyl

bedeuten.

10. Verwendung der Verbindungen gemäß Ansprüche 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 und/oder 9 zur Herstellung von Epothilon A und Epothilon B und deren Derivaten.

Claims

1. Compounds of the general formula II

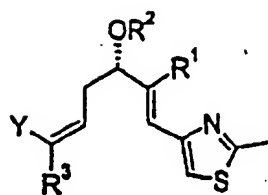


(II)

in which

- R¹ is C₁-C₄-alkyl,
 R² is any protective group capable of chelation,
 R³ is hydrogen or C₁-C₄-alkyl,
 Y is CO₂R⁴, CHO, CH=CH₂ or CH₂R⁵, where
 R⁴ is C₁-C₄-alkyl or an optionally substituted benzyl group,
 R⁵ is halogen, hydroxyl, p-toluene-sulphonate or -OSO₂B and
 B is C₁-C₄-alkyl or C₁-C₄-perfluoroalkyl.

2. Compounds of the general formula II

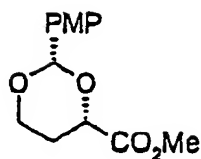


(II)

in which

R¹ is C₁-C₄-alkyl,
 R² is p-methoxybenzyl,
 R³ is methyl and
 Y is CO₂R⁴
 with R⁴ C₁-C₄-alkyl.

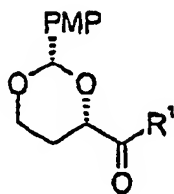
3. Compound of the formula IV



(IV)

in which PMP is p-methoxyphenyl.

4. Compounds of the formula V

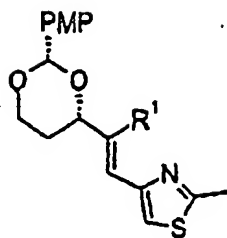


(V)

in which

R¹ is C₁-C₄-alkyl and
 PMP is p-methoxyphenyl.

5. Compounds of the formula VI

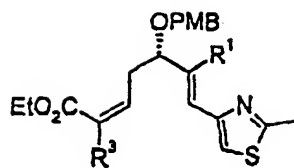


(VI)

in which

- 15 R¹ is C₁-C₄-alkyl and
 PMP is p-methoxyphenyl.

6. Compounds of the formula IIa

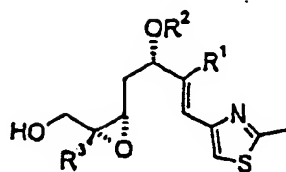


(IIa)

in which

- 30 R¹ is C₁-C₄-alkyl
 PMB is p-methoxybenzyl,
 R³ is hydrogen or C₁-C₄-alkyl.

7. Compounds of the formula VII

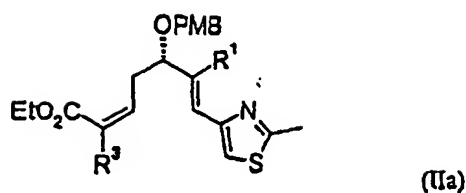


(VII)

in which

- 50 R¹ is C₁-C₄-alkyl
 R² is a protective group capable of chelation,
 R³ is hydrogen or C₁-C₄-alkyl.

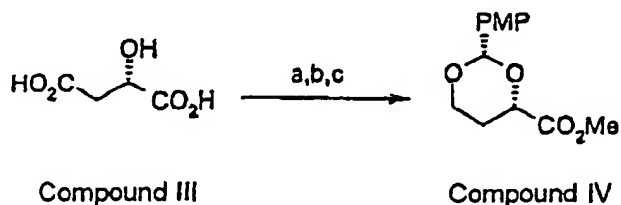
8. Process for the preparation of the compound of the general formula IIa



10 characterized in that

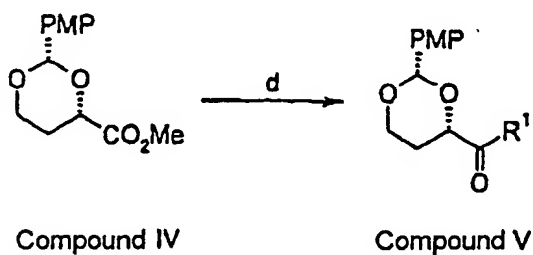
in a step 1

15 the α -hydroxy acid function of (S)-malic acid (III) is converted with trifluoroacetic acid/methanol (a) into the methyl ester, the acid function which is still present is reduced with diborane in tetrahydrofuran (b) to the alcohol, and the (S)-(-)-methyl-2,4-dihydroxy ester obtained in this way is converted with p-methoxybenzaldehyde dimethyl acetal (c) into the cyclic acetal (IV),



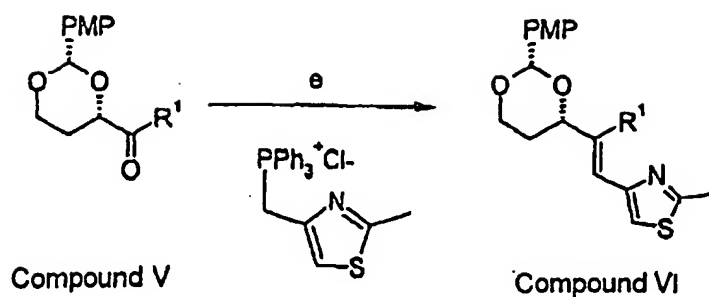
30 in a step II

the methyl ester is converted with a C_1 - C_4 -alkyl organometallic compound (d) into the corresponding alkyl ketone (V),



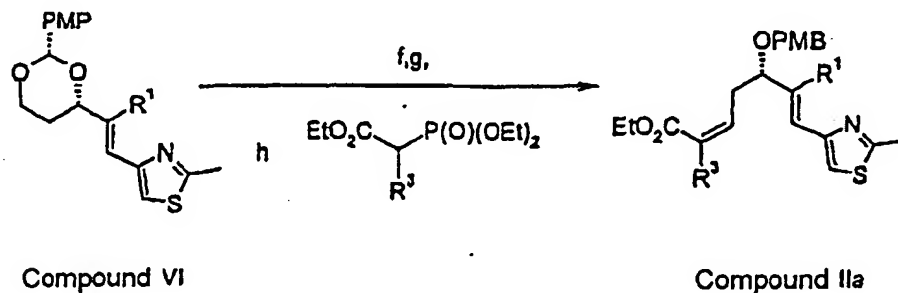
45 in a step III

50 the (C_1 - C_4)-alkyl ketone (V) is reacted in a Wittig reaction with the thiazolylphosphonium salt (e) and the E isomer (VI) is separated out and

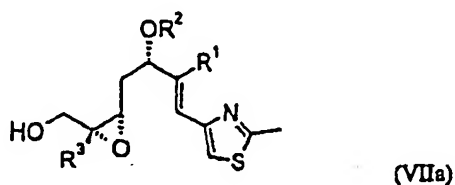


15 in a step IV

the E isomer (VI) is converted by reaction with diisobutylaluminium hydride (f), Swern oxidation (g) and Wadsworth-Horner-Emmons condensation (h) with ethyl 2-diethoxyphosphinylpropionate or a Horner reagent appropriate for R³, and purification from the E isomer, into the Z- α,β -unsaturated ester (IIa)



35 9. Compounds of the general formula VIIa



45 in which

R¹ is hydrogen or C₁-C₄-alkyl and

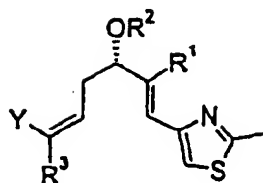
R² is p-methoxybenzyl

50 R³ is hydrogen or C₁-C₄-alkyl.

10. Use of the compounds according to Claims 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 and/or 9 for the preparation of epothilone A and epothilone B and derivatives thereof.

Revendications

1. Composés de formule générale II

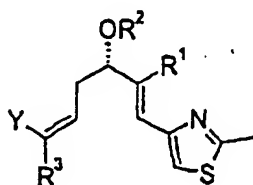


(II)

dans laquelle

- R¹ représente un alkyle en C₁-C₄,
 R² représente un groupe protecteur quelconque susceptible d'être chélaté,
 R³ représente un hydrogène ou un alkyle en C₁-C₄,
 Y représente CO₂R⁴, CHO, CH=CH₂ ou CH₂R⁵,
 où
 R⁴ représente un alkyle en C₁-C₄ ou un groupe benzyle éventuellement substitué,
 R⁵ représente un halogène, un hydroxy, un p-toluènesulfonate ou -OSO₂B et
 B représente un alkyle en C₁-C₄ ou un perfluoroalkyle en C₁-C₄.

2. Composés de formule générale II

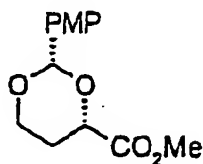


(II)

dans laquelle

- R¹ représente un alkyle en C₁-C₄,
 R² représente un p-méthoxybenzyle,
 R³ représente un méthyle et
 Y représente CO₂R⁴
 où R⁴ représente un alkyle en C₁-C₄.

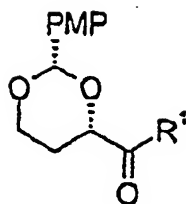
3. Composé de formule IV



(IV)

dans laquelle PMP représente un p-méthoxyphényle.

4. Composés de formule V

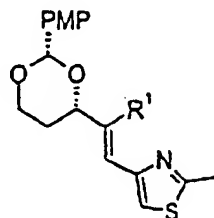


(V)

dans laquelle

R¹ représente un alkyle en C₁-C₄ et
PMP représente un p-méthoxyphényle.

5. Composés de formule VI

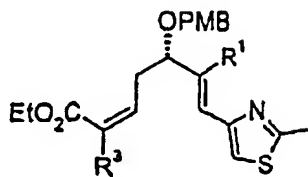


(VI)

dans laquelle

R¹ représente un alkyle en C₁-C₄ et
PMP représente un p-méthoxyphényle.

6. Composés de formule IIa

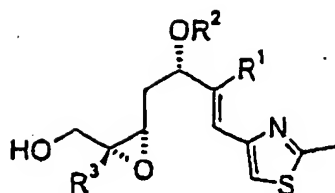


(IIa)

dans laquelle

R¹ représente un alkyle en C₁-C₄,
PMB représente un p-méthoxybenzyle,
R³ représente un hydrogène ou un alkyle en C₁-C₄.

7. Composés de formule VII



(VII)

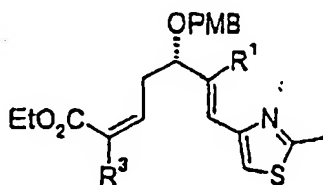
dans laquelle

R¹ représente un alkyle en C₁-C₄,

R² représente un groupe protecteur susceptible d'être chélaté,

R³ représente un hydrogène ou un alkyle en C₁-C₄.

8. Procédé de préparation du composé de formule générale IIa

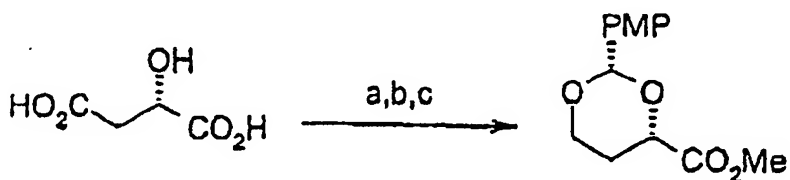


(IIa)

caractérisé en ce que

dans une étape I

à partir de l'acide (S)-malique (III), la fonction α-hydroxyacide est transformée avec de l'acide trifluoroacétique/méthanol (a) en l'ester méthylique, la fonction acide encore présente est réduite en alcool avec du diborane dans du tétrahydrofurane (b) et le (S)-(-)-méthyl-2,4-dihydroxyester ainsi obtenu est transformé avec du p-méthoxybenzylidiméthylacétal (c) en l'acétal cyclique (IV),

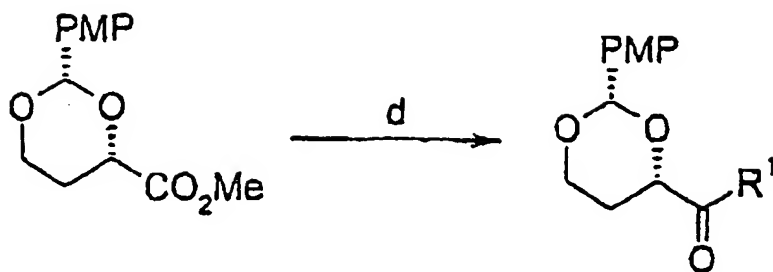


Composé III

Composé IV

dans une étape II

l'ester méthylique est transformé avec un composé C₁-C₄-alkyl-organométallique (d) en l'alkylcétone (V) correspondante,

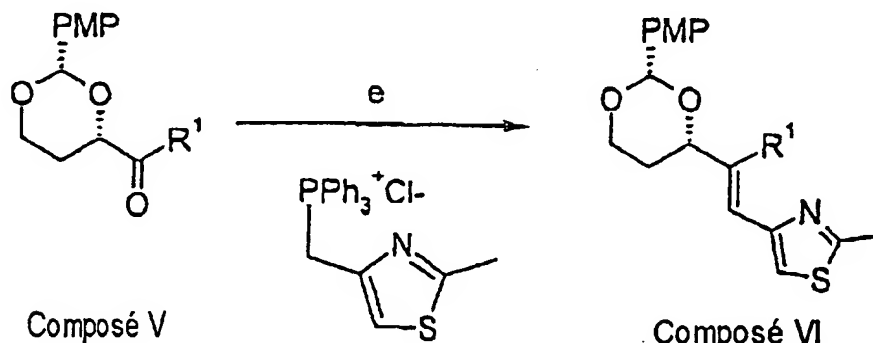


Composé IV

Composé V

dans une étape III

la (C₁-C₄)-alkylcétone (V) est mise à réagir avec le sel de thiazolylphosphonium (e) dans une réaction de Wittig et l'isomère E (VI) est séparé, et

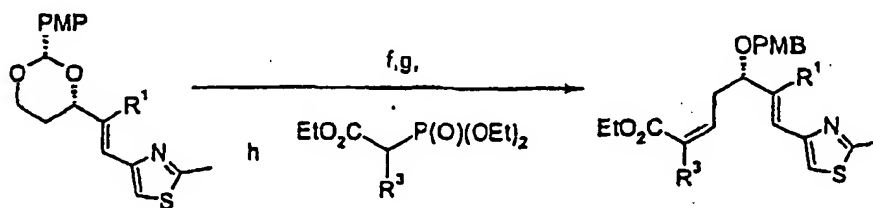


Composé V

Composé VI

dans une étape IV

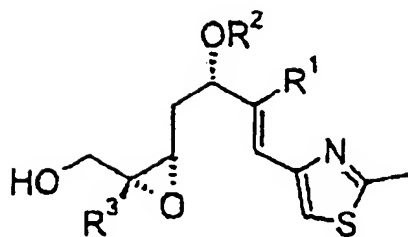
l'isomère E (VI) est transformé en l'ester Z- α,β -insaturé (IIa) par réaction avec de l'hydruure de diisobutylaluminium (f), oxydation de Swern (g) et condensation de Wadsworth-Horner-Emmons (h) avec du 2-diéthoxyphosphinylpropionate d'éthyle ou un réactif de Horner correspondant pour R³ et purification de l'isomère E.



Composé VI

Composé IIa

9. Composés de formule générale VIIa



(VIIa)

dans laquelle

- 15 R¹ représente un hydrogène ou un alkyle en C₁-C₄ et
R² représente un p-méthoxybenzyle,
R³ représente un hydrogène ou un alkyle en C₁-C₄.

- 20 10. Utilisation des composés selon les revendications 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 et/ou 9 pour la préparation de l'épothilone A et de l'épothilone B et de leurs dérivés.



QUESTION NO.- 1177704.001
2003080-0073
EPOTHILONES A, B, C, AND D:
ANTI-CANCER AGENTS

Title List

Copyright 2002 Nerac Inc. All Rights Reserved
DATE- September 28, 2002 QUESTION NO.- 1177704
Information Specialist- Steven Bauks

TO ORDER DOCUMENTS:

- Follow this link: <http://www.nerac.com/documents>
- Call Nerac Document Services at 860-872-9331
- Fax your request to 860-875-1749
- Or send e-mail to documents@nerac.com

Please reference the NDN number of the document(s) you wish to order.

2003080-0073 EPOTHILONES A, B, C, AND D: ANTI-CANCER AGENTS EPB ISS 02-39

Citations from European Patent Granted: EPB ISS 02-39

To request copies of the following Patents: Go to the Customer Access area of www.nerac.com and click on Search Results or Full Image Patents. Or email the NDNs or the PATENT NUMBERS to patents@mail.nerac.com Or fax the NDNs or the PATENT NUMBERS to: 860/ 872-6026 Or telephone us at 860/872-7000

1. NDN 069-0343-4871-4: THIAZOLE DERIVATIVES, METHOD FOR THEIR PRODUCTION AND USE PATENT NUMBER- 1001951

1. THIAZOLE DERIVATIVES, METHOD FOR THEIR PRODUCTION AND USE
EPB 02-39 1001951 NDN- 069-0343-4871-4

INVENTOR(S)- MULZER, Johann Universitätsstrasse 10/16 A-1090 Wien AT
INVENTOR(S)- MANTOULIDIS, Andreas Reithlegasse 1578 A-1190 Wien AT

PATENT ASSIGNEE(S) - SCHERING AKTIENGESSELLSCHAFT (201588) Mullerstrasse
170/178 13353 Berlin DE **DESG. COUNTRIES-** AT; BE; CH; DE; DK; ES; FI; FR; GB; GR; IE;
IT; LI; LU; MC; NL; PT; SE
PATENT NUMBER- 01001951/EP B1
PATENT APPLICATION NUMBER- 98936430
DATE FILED- 1998-07-16

PUBLICATION DATE- 2002-09-25

AVAILABILITY LIMITER- WIPO Document

PATENT PRIORITY INFO- DE, 19731316, 1997-07-16

INTERNATIONAL PATENT CLASS - C07D27730; C07D31906; C07D41706; C07D27724; C07D49304; C07D49304; C07D31300; C07D30300

PCT APP. NO.- 9804462/EP/PCT

PCT PUB. NO.- 99003848/WO

PCT PUB. DATE- 1999-01-28

PUBLICATION - 2000-05-24, A2, Published application without search report; 2002-09-25, B1, PUBLICATION OF GRANTED PATENT

FILING LANGUAGE- German

PROCEDURE LANGUAGE- German

LANGUAGE- German

EXEMPLARY CLAIMS- Compounds of the general formula II in which R_{sup1} is C_{sub1}-C_{sub4}-alkyl, R_{sup2} is any protective group capable of chelation, R_{sup3} is hydrogen or C_{sub1}-C_{sub4}-alkyl, Y is CO_{sub2}R_{sup4}, CHO, CH=CH_{sub2} or CH_{sub2}R_{sup5}, where R_{sup4} is C_{sub1}-C_{sub4}-alkyl or an optionally substituted benzyl group, R_{sup5} is halogen, hydroxyl, p-toluene-sulphonate or -OSO_{sub2}B and Bis C_{sub1}-C_{sub4}-alkyl or C_{sub1}-C_{sub4}-perfluoroalkyl.

Compounds of the general formula II in which R_{sup1} is C_{sub1}-C_{sub4}-alkyl, R_{sup2} is p-methoxybenzyl, R_{sup3} is methyl and Y is CO_{sub2}R_{sup4}

with R_{sup4} C_{sub1}-C_{sub4}-alkyl.

Compound of the formula IV in which PMP is p-methoxyphenyl.

Compounds of the formula V in which R_{sup1} is C_{sub1}-C_{sub4}-alkyl and PMP is p-methoxyphenyl.

Compounds of the formula VI in which R_{sup1} is C_{sub1}-C_{sub4}-alkyl and PMP is p-methoxyphenyl.

Compounds of the formula IIa in which R_{sup1} is C_{sub1}-C_{sub4}-alkyl PMB is p-methoxybenzyl, R_{sup3} is hydrogen or C_{sub1}-C_{sub4}-alkyl.

Compounds of the formula VII in which R_{sup1} is C_{sub1}-C_{sub4}-alkyl R_{sup2} is a protective group capable of chelation, R_{sup3} is hydrogen or C_{sub1}-C_{sub4}-alkyl.

Process for the preparation of the compound of the general formula IIa characterized in that

in a step I

the (alpha)-hydroxy acid function of (S)-malic acid (III) is converted with trifluoroacetic acid/methanol (a) into the methyl ester, the acid function which is still present is reduced with diborane in tetrahydrofuran (b) to the alcohol, and the (S)-(-)-methyl-2,4-dihydroxy ester obtained in this way is converted with p-methoxybenzaldehyde dimethyl acetal (c) into the cyclic acetal (IV),

in a step II

the methyl ester is converted with a C_{sub1}-C_{sub4}-alkyl organometallic compound (d) into the corresponding alkyl ketone (V),

in a step III

the (C_{sub1}-C_{sub4})-alkyl ketone (V) is reacted in a Wittig reaction with the thiazolylphosphonium salt

(e) and the E isomer (VI) is separated out and in a step IV

the E isomer (VI) is converted by reaction with diisobutylaluminium hydride (f), Swern oxidation (g) and Wadsworth-Horner-Emmons condensation (h) with ethyl 2-diethoxyphosphinylpropionate or a Horner reagent appropriate for R_{sup}3, and purification from the E isomer, into the Z-(alpha),(beta)-unsaturated ester (IIa)

Compounds of the general formula VIIa in which R_{sup}1 is hydrogen or C_{sub}1-C_{sub}4-alkyl and R_{sup}2 is p-methoxybenzyl R_{sup}3 is hydrogen or C_{sub}1-C_{sub}4-alkyl.

Use of the compounds according to Claims 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 and/or 9 for the preparation of epothilone A and epothilone B and derivatives thereof.

Question Number: 1177704.001 File: EPB Strategy Date: 07/09/02
NUMBER OF HITS: 1 HIT LIMIT: 25 COPIES: 1

The information contained in this report has been obtained from one or more copyrighted sources under the authority of the copyright owners. No reproduction or further dissemination of this report or its individual articles may be made without the express written consent of Nerac, Inc. in each instance.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.